

[10] LIU P, YE Z, LU J, et al. A comparison of bone mineral densities and body composition between Southeast Asia college students and Chinese college students[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(37): e4724-e4726.

[11] 宋斌斌, 吴炯, 张春燕, 等. 上海地区人群血清骨转换标志物参考区间的建立[J]. 中华检验医学杂志, 2009, 32

• 临床探讨 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 20. 038

(10): 1161-1165.

[12] 连星焯. 昆明部分绝经女性光照量与血清 VitD 水平及骨密度之间的相关性研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2013.

(收稿日期: 2018-01-08 修回日期: 2018-05-21)

## 365 例宫颈癌相关治疗的临床分析

王 君, 刘月合

(西安交通大学附属 3201 医院, 陕西汉中 723000)

**摘要:**目的 探讨宫颈癌不同治疗方法及预后。方法 选择 2005 年 1 月至 2015 年 12 月该院妇产科收治的宫颈癌患者 365 例, 根据国际妇产科联盟临床分期和患者的具体情况采用不同治疗方法, 对宫颈癌 II A 期(巨块型)和宫颈癌 II B 早期患者, 经济条件许可的均采用经股动脉新辅助化疗, 宫颈癌 II A 期以下的患者采用手术治疗。结果 收治的 365 例患者中有 151 例采用经股动脉新辅助化疗, 该部分患者中有手术机会的有 95 例, 占 62.91%; 卵巢移位者 31 例, 占手术患者的 14.83%。结论 宫颈癌患者的治疗应个体化。

**关键词:** 宫颈癌; 经股动脉新辅助化疗; 手术; 卵巢; 移位

**中图分类号:** R737.33

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1672-9455(2018)20-3124-03

宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤<sup>[1]</sup>, 在女性中的发病率仅次于乳腺癌<sup>[2]</sup>, 近年来, 其发病呈现年轻化趋势。阴道镜检查的临床应用、宫颈活检及人乳头瘤病毒(HPV)检测使宫颈癌得以早期发现、及时治疗, 从而改善临床预后。与此同时, 宫颈癌前病变的治疗愈来愈受到广大临床医生和患者的高度重视。现将本院近 10 年来收治的 365 例宫颈癌患者临床资料进行回顾性的分析, 现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2005 年 1 月至 2015 年 12 月本院妇产科收治的宫颈癌患者 365 例(除外因门诊诊断宫颈癌 III 期以上, 直接去肿瘤科放化疗的患者), 年龄 28~74 岁; 确诊前常规行阴道镜检查(碘着色和醋酸白试验)及宫颈活检, 根据宫颈病理学结果作出诊断, 结合妇科 B 超、泌尿系统 B 超、盆腔的 MRI 检查和妇科检查结果。诊断采用国际妇产科联盟(FIGO)临床分期标准进行分期<sup>[3]</sup>。收治的 365 例患者中, 宫颈鳞癌 351 例, 占 96.16%; 腺癌 9 例, 占 2.47%; 腺鳞癌 5 例, 占 1.37%。诊断宫颈癌 II A 期(巨块型)和宫颈癌 II B 早期行经股动脉新辅助化疗的患者有 151 例, 占 41.37%; 入院后直接手术的患者 140 例, 占 38.36%, 其中原位癌 26 例, 占 7.12%; 临床分期晚(宫颈癌 III A 期及以上的患者), 以及宫颈癌 II A~II B 期的患者因其对肿瘤的不了解或经济原因而拒绝介入化疗和手术治疗, 直接行放化疗的 49 例, 占 13.42%; 不论临床分期是宫颈癌 II A 期还是其以上, 患者放弃治疗自动出院者 25 例, 占 6.85%。

### 1.2 治疗方法

**1.2.1 经股动脉新辅助化疗** 对于宫颈癌 II A 期

(巨块型)和宫颈癌 II B 早期的患者采用经股动脉新辅助化疗, 即髂内动脉前干的灌注化疗或超选择的子宫动脉栓塞治疗方案, 常用的一线药物有顺铂、卡铂、博来霉素、长春新碱、表柔比星等。本院采用顺铂 50 mg/m<sup>2</sup>, 长春新碱 1 mg/m<sup>2</sup>, 博来霉素 18~20 mg/m<sup>2</sup>, 5-Fu 500~700 mg/m<sup>2</sup>。术前水化, 术后 2~3 周内评定疗效, 根据 FIGO 的临床分期标准, 宫颈癌 II A 以前或肿瘤体积缩小 50% 的患者进行手术治疗, 宫颈癌 II B 晚期及以上临床分期的患者直接行放化疗。宫颈癌术前经股动脉新辅助化疗指征: (1) 宫颈局部病灶直径 > 4 cm; (2) 宫颈局部筒状质硬, 以内生型溃疡为主, 出血明显; (3) 盆腔检查宫旁增厚, 但弹性好; (4) 宫颈活检病理诊断为低、中分化型者; (5) 宫颈腺癌。同时要求患者白细胞计数 > 4.0 × 10<sup>9</sup>/L, 血小板计数 > 80 × 10<sup>9</sup>/L, 无明显内科合并症, 肝功能和心电图正常。

**1.2.2 手术治疗** 根据临床分期, I A~II A 期的患者, 或 II B 早期经股动脉新辅助化疗治疗后病灶缩小, 临床分期提前, 则可选择广泛性子官切除+盆腔淋巴结清扫术, 或广泛性子官切除+盆腔淋巴结清扫术+双侧输卵管切除术+一侧或双侧卵巢移位术。手术的患者中, 对于年龄在 40 岁以下的宫颈中、高分化鳞癌患者, 行卵巢移位者仅 31 例, 占手术患者的 14.83%。最年轻的宫颈癌患者 28 岁, 行双侧卵巢移位; 根据医学指征, 结合患者及家属的意愿和要求, 行卵巢侧腹上部移位术, 术中要求保留足够长度的卵巢动静脉, 避免血管扭曲影响血供。术后患者通过自行触摸可以检查移位卵巢的大小, 术后行生殖激素跟踪检查。

卵巢移位术的指征:(1)宫颈鳞癌 I A~II A 期;(2)年龄 $<40$ 岁;(3)估计术后可能要予盆腔外照射;(4)两侧卵巢和输卵管外观正常;(5)无卵巢癌家族史;(6)术前获得患者及家属同意;(7)术中卵巢活检未见恶性依据。

**1.2.3 放疗** 适用于 II B 晚期,以及 III 期以上患者或拒绝手术的患者,包括腔内照射及体外照射,腔内照射采用后装治疗机,放射源为  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{192}\text{Ir}$  等,体外照射多用直线加速器<sup>[4]</sup>。

**1.3 经股动脉新辅助化疗疗效评定** 根据经股动脉新辅助化疗治疗前后的临床分期,并以阴道镜摄片记录宫颈肿瘤局部的情况,予以对比;结合宫旁情况(三合诊)进行临床再分期,评定标准<sup>[5]</sup>:肿块消失为完全缓解(CR);肿块缩小 $>50\%$ 为部分缓解(PR);肿块缩小 $25\% \sim 50\%$ 为好转(MR);无新病灶出现为稳定(SD);肿块增大或出现新病灶为病变进展(PD)。显效包含 CR、PR,有效包含 CR、PR、MR,无效包含 SD、PD。

## 2 结 果

**2.1 经股动脉新辅助化疗结果** 该治疗方案 151 例患者中,临床显效的患者 95 例,均行宫颈癌的手术治疗,占经股动脉新辅助化疗的 62.91%;肿瘤体积缩小在 50%以下的患者 46 例,占 30.47%。经股动脉新辅助化疗术后有效的患者 141 例,占 93.38%;无效的患者 10 例,占 6.62%。病灶缩小在 50%以下的患者和无效的患者均行放疗。

**2.2 手术中卵巢移位后激素水平** 对卵巢移位的患者术后行生殖激素跟踪检查,分别选择术后 3、6、12 个月查生殖激素,其结果均在健康同龄妇女生殖激素波动范围内。

**2.3 宫颈癌手术病理与预后情况** 宫颈癌手术(包括直接手术以及经股动脉新辅助化疗后手术)的 235 患者中,术后病理检查淋巴结全部阳性者 12 例,闭孔淋巴结 38 例,腹股沟淋巴结 27 例,髂内淋巴结 18 例,髂外淋巴结 15 例,髂总淋巴结 5 例。最常见的是闭孔淋巴结转移;其次是腹股沟淋巴结 $\rightarrow$ 髂内淋巴结 $\rightarrow$ 髂外淋巴结 $\rightarrow$ 髂总淋巴结。这些患者虽然术后 1 个月立即行放疗,但术后易复发,预后不良。1 例术后 2 个月出现骨显像、肾脏核素现象,均提示肿瘤骨转移、肾实质转移,并伴肾盂积水,术后无法耐受化疗,术后 5 个月因全身转移、肾功能障碍而死亡。有 1 例宫颈癌 II B 期介入后手术的患者,术后 1 个月出现左侧输尿管远端梗阻、左侧盆腔结节病灶、腰部及腰骶部疼痛,术后 6 个月死亡。1 例宫颈腺癌术后接受正规治疗,但 1 年后盆腔、外阴、阴蒂肿瘤组织转移而死亡。另 1 例是外院诊断宫颈上皮内瘤变 II~III 级,LEEP 刀治疗后术后病检提示微小浸润癌,考虑是 LEEP 治疗后切缘热损伤严重、组织形态消失,影响肿瘤组织的范围和病理取材,因此术前诊断宫颈癌 I B。在 LEEP 治疗后 2 周行手术治疗,行盆腔淋巴结清扫

术,术后淋巴结病理检查,除左侧髂总淋巴结无转移外,其余盆腔各组淋巴结均转移;术后随诊 18 个月,至今健在。

**2.4 随访情况** 本院就诊的 365 例患者中,行广泛性子宫切除+盆腔淋巴结清扫术的患者 235 例。这些患者中术后 108 例按照正规治疗进行放疗,2 年内定期随访 86 例;术后 71 例仅行盆腔外照射治疗,2 年定期随访者有 51 例,部分失访;术后失访 56 例,术后未进行任何治疗,并且从未随诊。5 年随访者仅 69 例;有 1 例患者术后从未行任何治疗,也未随访,因术后 6 年肿瘤复发而就诊,诊断为阴道残端、阴道前壁膀胱侵犯、盆腔肿瘤复发;8 年随访者仅 35 例,生存人数 28 例,其中术前行经股动脉新辅助化疗治疗 18 例,生存率 80%,此后大多数患者均失访。

**2.5 手术并发症** (1)淋巴囊肿 36 例;(2)大出血 12 例;(3)移位卵巢周期性增大或缩小 3 例,大多数发生在术后半年内,无需特殊处理,半年后自行缓解;(4)久坐后自感出现外阴部肿胀不适伴下坠,平卧位休息后自行缓解 6 例;(5)肾盂积水 3 例;(6)尿潴留 5 例;(7)深静脉血栓的形成 1 例;(8)输尿管阴道漏 1 例。

**2.6 经股动脉新辅助化疗并发症** (1)腰骶部疼痛 106 例,个别患者伴下坠感,主要是以盆腔缺血性疼痛为主,大多数患者经股动脉新辅助化疗后出现,疼痛较剧烈,需要服用止痛药缓解症状,持续 10~15 d 缓解,个别患者症状持续 2~3 周,甚至达 1 月;(2)臀部疼痛 12 例,以臀上区为主,单侧和(或)双侧不等,不能触及和坐立,需要服用止痛药缓解症状,其症状持续 10~15 d 缓解;(3)恶心、呕吐,持续 3~5 d 缓解,有 35 例,症状轻;(4)电解质紊乱 5 例:低钾血症,低钙血症;(5)穿刺部位的缺血坏死、合并感染或延期愈合 25 例,个别患者延期愈合 1 个月;(6)异位栓塞死亡 1 例,发生在术后 10 h,抢救无效。

## 3 讨 论

回顾 10 年来本院收治的 365 例宫颈癌患者,放弃治疗者 25 例,占 6.85%。主要是由于患者及家属文化水平低下,地域偏僻,对于宫颈癌没有正确、客观的认识,故而放弃治疗。这使部分可以手术的患者错过了最佳治疗期,部分用放疗可以控制肿瘤增长的患者失去了治疗机会,大多数患者因大出血、低蛋白血症、肿瘤全身转移而死亡。

随着医学的进步,经股动脉新辅助化疗技术的出现,为肿瘤患者带来了福音。它不但能够使局部肿瘤体积缩小,降低癌细胞的活力,控制周围组织侵犯,减少局部淋巴结转移,改善患者的临床分期,减少术中出血,而且为大多数失去手术条件的宫颈癌患者创造了手术机会<sup>[6-7]</sup>。宫颈癌病灶的供血主要分布在髂内动脉前干的子宫动脉,经动脉给药时,进入肿瘤区的药物水平是静脉给药的 1.5 倍<sup>[8]</sup>。而且这种局部化疗可使肿瘤切除的机会增加,患者的临床缓解期增

加<sup>[9]</sup>。经股动脉新辅助化疗就是应用 Seldinger 技术在右侧髂内动脉选择性插入,将化疗药物直接灌入子宫血管,并实施栓塞处理。PANG 等<sup>[10]</sup>研究显示,子宫动脉化疗栓塞可提高肿瘤切除率,且效果优于静脉化疗。本组 365 病例中,经股动脉新辅助化疗 151 例,为切除肿瘤创造了手术机会,治疗后可行手术的患者有 95 例,手术时栓塞的子宫动脉增粗变硬,更易于分离肿瘤的周围组织,减少术中出血,为患者后续的治疗和临床缓解创造了条件。这结果验证了 ZIGHELBOIM 等<sup>[11]</sup>提出的观点。

卵巢移位的患者中,极个别患者卵巢出现周期性包块和局部疼痛,这可能是移位卵巢对局部环境的调控和适应,患者均可耐受,半年后自行缓解。卵巢对放射性物质极为敏感,宫颈癌根治术后盆腔外照射是卵巢功能丧失的主要原因。这就进一步说明年轻的宫颈癌患者卵巢移位的重要性,但是有部分患者一旦诊断肿瘤,无法接受现实,也不同意行卵巢移位,失去了保留卵巢功能的机会。

ZHANG 等<sup>[12]</sup>分析了 111 例 I B~II A 期宫颈鳞癌患者,盆腔淋巴结转移是患者重要的预后因素,淋巴结转移的患者复发率高,长期生存率显著低于无淋巴结转移患者。本组观察结果与上述情况一致,宫颈癌患者的生存与预后和术后淋巴结的转移有明显的关系,淋巴结转移的患者肿瘤的临床缓解期明显低于淋巴结没有转移的患者,预后相对差。

根据妇产科协会(SIGO)制订的 CN 治疗指南:宫颈上皮内瘤变(CIN) I 使用电凝治疗,CIN II 使用 LEEP 或激光治疗,CIN III 使用冷刀或 LEEP<sup>[13]</sup>。本院 2010 年 2 月收治的 1 例外院行 LEEP 治疗后的宫颈微小浸润癌,从上述原则来看,外院的治疗妥当,但是患者术后淋巴结病理检查高阳性率结果让人疑惑,除了左侧髂总淋巴结外,盆腔淋巴结均转移。导致宫颈微小浸润癌“早期”发生盆腔淋巴结转移的原因可能是 CIN 呈多中心病灶,阴道取材有限;也可能是内生型宫颈癌术前诊断失误,或者是宫颈局部淋巴间质免疫力低下,肿瘤与淋巴脉管间隙亲和力极强,导致局部病灶不明显或未增长,却“早期”发生了癌组织从淋巴管道至盆腔的直接转移,或者机体的免疫系统对肿瘤细胞的识别能力极差,将肿瘤细胞整合到染色体脆弱区,抑癌基因 P53 和 PRB 失活,肿瘤细胞在局部侵袭淋巴脉管、肆无忌惮地向远处进行性增长。研究显示子宫颈癌盆腔淋巴结转移是宿主与肿瘤间多步骤相互作用的结果,涉及多种危险因素并对预后有较大影响,因此盆腔淋巴结转移相关因素的探讨已引起许多学者重视<sup>[14]</sup>。

综上所述,宫颈癌患者的治疗应强调个体化,宗旨是增强治疗效果,提高生存质量,减少并发症。

## 参考文献

[1] CHEN W,ZHENG R,BAADE P D,et al. Cancer statis-

tics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.

- [2] JEMAL A, SIMARD E P, DORELL C, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus (HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels[J]. J Nation Cancer Inst, 2013, 105(3): 175-201.
- [3] 王楠, 马蓉, 吴建中, 等. 宫颈癌的发病机制、诊断及治疗进展[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2013, 5(2): 121-124.
- [4] 温丽文. 宫颈癌及其癌前病变筛查与预防的研究进展[J]. 现代诊断与治疗, 2016, 27(21): 4169-4170.
- [5] 黄玉梅. 肿瘤细胞减灭术联合术中髂内动脉灌注化疗治疗妇科恶性肿瘤 88 例疗效观察[J]. 现代预防医学, 2012, 39(10): 2454-2456.
- [6] PARK S Y, KIM B G, KIM J H, et al. Phase I / II study of neoadjuvant intraarterial chemotherapy with mitomycinC, vincristine, and cisplatin in patients with stage II b bulky cervical carcinoma[J]. Cancer, 2015, 76(5): 814-823.
- [7] SCARABELLI C, ZARRELLI A, GALLO A, et al. Multimodal treatment with neoadjuvant intra arterial chemotherapy and radical surgery in patients with stage III B-IV A cervical cancer; a preliminary study[J]. Cancer, 2015, 76(6): 1019-1026.
- [8] THERASSE P, ARBUCK S G, EISENHAEUER E R, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors[J]. Nat Cancer Inst, 2000, 92(3): 205-216.
- [9] 杜鲁豫, 陈怀博. 新辅助化疗方案联合手术治疗晚期宫颈癌的效果及安全性探讨[J]. 癌症进展, 2016, 14(3): 245-247.
- [10] PANG X, SHEN X, WU P, et al. Thoracolumbar spinal tuberculosis with psoas abscesses treated by one stage posterior transforaminal lumbar debridement, interbody fusion, posterior instrumentation, and postural drainage[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2012, 133(1): 765-772.
- [11] ZIGHELBOIM I, WRIGHT JD, GAO F, et al. Multi-center phase II trial of topotecan, cisplatin and bevacizumab for recurrent or persistent cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 2013, 130(1): 64-68.
- [12] ZHANG Y, RAN M. Significant effects of lymph and blood vascular invasion on the prognosis of early stage cervical squamous cell carcinoma[J]. Obstet Gynaecol Res, 2010, 36(5): 1015-1022.
- [13] 杨九红. 宫颈环形电切术与传统冷刀锥切术应用于宫颈上皮内瘤样病变治疗后的效果以及并发症影响比较[J]. 中国实用医刊, 2016, 43(11): 100-101.
- [14] GRAVES S, SEAGLE B L L, STROHL A E, et al. Survival after pelvic exenteration for cervical cancer: a national cancer database study[J]. Int J Gynecol Cancer, 2017, 27(2): 390-395.

(收稿日期: 2018-01-25 修回日期: 2018-05-06)